

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2001 (25.01.2001)

PCT

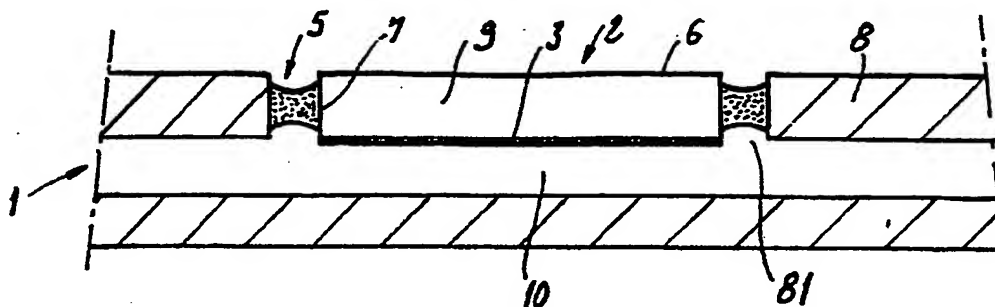
(10) Numéro de publication internationale
WO 01/05504 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷: B01L 3/00, H01L 21/58, B01J 19/00
- (21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02079
- (22) Date de dépôt international: 19 juillet 2000 (19.07.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:
99/09488 19 juillet 1999 (19.07.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): BIO
MERIEUX [FR/FR]; chemin de L'Orme, F-69280 Marcy
L'Etoile (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): GUERI-
TAULT, Thomas [FR/CH]; rue du Bugnon, 49, CH-1020
Renens (CH). ODIET, Maxime [CH/CH]; rue du Prieuré
1, CH-2036 Cormondrèche (CH). PRELAZ, Jean-Claude
[CH/CH]; Payaz 5d, CH-2025 Chez-Le-Bart (CH).
- (74) Mandataire: DIDIER, Mireille; Cabinet Germain &
Maureau, BP 6153, F-69466 Lyon Cedex 06 (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ANALYSING DEVICE WITH BIOCHIP

(54) Titre: DISPOSITIF D'ANALYSE AVEC UNE BIOPUCE



(57) Abstract: The invention concerns a device (1) for analysing at least an analyte, comprising a container (8) and a biochip (2) defining together at least a section (10), attached to the container by fixing means (5), said biochip comprising a support (9), for example polyhedral, comprising an active face (3) including an active surface (31), whereon are distributed and bound a plurality of ligands (4) to be analysed, at least a face opposite (6) to the active face (3) and a peripheral transverse strip (7) linking the active (3) and opposite (6) faces, comprising for example several edges (71 to 74). The invention is characterised in that the means fixing (5) the biochip (2) to the container (8) links, on one side the transverse strip (7) of the biochip, practically excluding any other part, face or surface of the biochip, and on the other side the container (8), and on either side of the active face (3) of the biochip (2), and the fixing means (5) completely expose the peripheral zone (32) of the active face (3) of the biochip (2).

(57) Abrégé: Dispositif d'analyse d'au moins un analyte, comprenant un contenant (8) et une biopuce (2) délimitant ensemble au moins un compartiment (10), fixée au contenant par un moyen de fixation (5), ladite biopuce comprenant un support (9), par exemple polyédrique, comportant une face active (3) comprenant une surface active (31), sur laquelle sont distribués et attachés une multiplicité de ligands (4) mis en jeu pour l'analyse, au moins une face opposée (6) à la face active (3), et une bande transversale (7) périphérique reliant les faces actives (3) et opposée (6), comportant par exemple plusieurs chants (71 à 74), caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) de la biopuce (2) au contenant (8) relie, d'un côté la bande transversale (7) de la biopuce, pratiquement à l'exclusion de toute autre partie, face ou surface de ladite biopuce, et de l'autre côté le contenant (8), et ce de part et d'autre de la face active (3) de la biopuce (2), et le moyen de fixation (5) découvre la totalité de la zone périphérique (32) de la face active (3) de la biopuce (2).

WO 01/05504 A1



(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

— Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Dispositif d'analyse avec une biopuce

La présente invention concerne un dispositif d'analyse d'au moins un analyte, comprenant un contenant et une biopuce, cette dernière étant fixée au contenant par un moyen de fixation approprié.

Par "biopuce", et par référence à la Figure 1, on entend tout composant comprenant, de manière connue en soi, un support 9, notamment de forme polyédrique, par exemple parallélépipédique. Ce support 9 comporte, premièrement une face active 3 comprenant une surface active 31 sur laquelle sont distribués et attachés une multiplicité de ligands 4 mis en jeu pour l'analyse, et, éventuellement, selon le procédé de détection mis en oeuvre, une zone périphérique 32 exempte de ligands, deuxièmement au moins une face opposée 6 à la face active, par exemple parallèle à la face active, et une bande transversale 7 et périphérique, ou tranche, reliant les faces active 3 et opposée 6, comportant par exemple plusieurs chants 71 à 74 dans le cas d'une forme parallélépipédique.

Avantageusement, la surface de la surface active est inférieure à 100 mm², par exemple inférieure à 65 mm², et préférentiellement inférieure à 30 mm². L'épaisseur du support, par exemple largeur de la bande transversale 7, est inférieure à 5 mm, avantageusement à 1 mm. Dans certains cas, le support de la biopuce a la forme d'une galette cylindrique, auquel cas la bande transversale ne comporte aucune arête.

Préférentiellement, la surface active représente au moins 75 % de la surface de la face active.

Les ligands peuvent être fixés de différentes manières, notamment par adsorption ou covalence comme par exemple la synthèse in situ par les techniques de photolithographie ou par un système piézo-électrique, par dépôt capillaire de ligands préformés. A titre d'illustration, des exemples de ces biopuces sont donnés dans les publications de G. Ramsay, Nature Biotechnology, 16, p40-44, 1998; F. Ginot, Human Mutation, 10, p1-10, 1997 ; J. Cheng et al, Molecular diagnosis, 1(3), p183-200, 1996 ; T. Livache et al, Nucleic Acids Research, 22(15), p2915-2921, 1994 ; J. Cheng et al, Nature Biotechnology, 16, p541-546, 1998, ou dans les brevets US 4981783 (Augenlicht), US 5700637 (Southern), US 5445934 (Fodor), US 5744305 (Fodor), US 5807522 (Brown).

L'état de la technique est constitué par le document WO95/33846, qui décrit un consommable pour l'analyse biologique, dans lequel une biopuce est fixée sur un support plastique. Cette biopuce de forme parallélépipédique comprend sur sa face active un grand nombre, généralement plusieurs milliers jusqu'à plusieurs centaines de milliers, d'oligonucléotides positionnés à des endroits prédéterminés. Plusieurs moyens de fixation de la biopuce sont décrits, aussi bien par collage que par scellage. Mais dans tous les cas une partie de la face active de la biopuce, où se trouvent les oligonucléotides, est utilisée pour la fixation sur le plastique. Dans ce cas, la place affectée sur la face active à la fixation de la biopuce sur le consommable n'est pas disponible pour y greffer des oligonucléotides.

Deux contraintes se posent pour l'application industrielle de ces biopuces. D'une part, la volonté de réduire les coûts de production de ces biopuces implique une réduction de la taille de ces dernières, avec comme conséquence indirecte une réduction de la taille du consommable, ce qui diminue d'autant les coûts du dispositif. D'autre part, le souhait de réaliser avec une même biopuce plusieurs analyses simultanées (comme la détection d'un panel d'agents pathogènes dans un échantillon biologique, ou la détection de l'effet d'une molécule sur l'expression d'une multitude d'ARN messagers pour identifier la voie métabolique sur laquelle agit cette molécule) conduit à une augmentation du nombre de ligands sur la surface de la biopuce. Ainsi, la logique industrielle conduit à mettre un maximum de ligands sur un minimum de surface.

La technique décrite dans la demande WO95/33846 présente donc l'inconvénient majeur d'utiliser une partie de la face active de la biopuce pour sa fixation sur un consommable, ce qui n'est pas compatible avec les contraintes industrielles décrites ci-dessus.

En outre, il est important que la détection optique ne soit pas affectée par le moyen de fixation.

La présente invention résout le problème ainsi posé, en proposant de manière générale un moyen de fixation unique de la biopuce qui relie, d'un côté la bande transversale ou tranche du support de ladite biopuce, pratiquement à l'exclusion de toute autre partie, face, ou surface de la dite biopuce, et de l'autre côté, le contenant, et ce de part et d'autre de la face active de la biopuce ; et ce moyen de fixation découvre par

ailleurs la totalité de la zone périphérique de la face active de la biopuce, c'est à dire qu'il n'obstrue ni ne masque, au moins en partie ladite face active.

Par "pratiquement", on entend que le moyen de fixation
5 découvre au moins 95 % de la totalité de la face active, avantageusement au moins 97 %, et préférentiellement au moins 99 %.

Selon la présente invention, deux cas de figure doivent être envisagés, selon que, en fonction du procédé de détection des ligands, la surface active se confond avec la surface complète de la face active, ou
10 qu'une zone périphérique, exempte de ligands, entoure la surface active, et s'étend en largeur entre ladite surface active et le bord de la face active.

Dans le premier cas, le moyen de fixation découvre pratiquement en totalité, sinon complètement la surface active.

Dans le second cas, le moyen de fixation découvre également,
15 pratiquement en totalité, sinon complètement la zone périphérique de la face active.

Un certain nombre de termes utilisés dans la présente invention est explicité ci-dessous.

Par "dispositif d'analyse", on entend tout appareil permettant
20 l'analyse d'un ou plusieurs échantillons liquides ou gazeux différents, dans lequel on cherche à identifier et/ou quantifier un ou plusieurs analytes selon tous processus simples ou complexes d'analyse, mettant en jeu un ou plusieurs réactifs différents selon la nature chimique, physique ou biologique du ou des analytes recherchés. Les principes techniques définis
25 ci-après ne sont pas limités à un analyte particulier, la seule condition requise étant que l'analyte soit distribué dans l'échantillon à analyser, en suspension ou en solution. En particulier, le processus d'analyse mis en oeuvre peut être effectué, sous forme homogène ou hétérogène ou mixte. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les
30 immunoessais, quelque soit leur format, par analyse directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques, comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces
35 différentes opérations, on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des acides

nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation. La demande de brevet WO 97/02357, dont le contenu de la description est incorporé dans la présente demande explicitent différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

5 Par "ligand" on entend toute espèce biologique ou chimique susceptible de réagir spécifiquement avec un récepteur présent sur l'analyte. A titre d'exemple de ligand on peut citer un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un fragment d'acide nucléique, un
10 polynucléotide, une hormone, une vitamine, un sucre, un polysaccharide, un chélateur, une drogue, un cofacteur, une molécule chimique capable de se lier par covalence ou par adsorption. Avantageusement les ligands fixés sur la biopuce sont des acides nucléiques et préférentiellement des oligonucléotides, et sont fixés sur la biopuce par couplage covalent. Dans
15 un mode préférentiel de réalisation, au moins 400 séquences différentes d'oligonucléotides et préférentiellement au moins 1000 sont fixées par cm² du support solide de la biopuce.

Le support solide doit être adapté à la fixation des ligands. Des matériaux naturels ou de synthèse, modifiés ou non chimiquement,
20 peuvent être utilisés comme support solide, notamment des polymères tels que polychlorures de vinyle, polyéthylènes, polystyrènes, polyacrylates, polyamides, ou des copolymères à base de monomères du type styrène, esters d'acides carboxyliques insaturés, chlorure de vinylidène, diènes ou composés présentant des fonctions nitrile (comme l'acrylonitrile) ; des
25 matériaux inorganiques tels que la silice, le quartz, des verres, des céramiques ; des dérivés métalliques. En particulier, le support solide est réalisé en matériau non poreux. Dans un mode particulier de réalisation, le support solide est réalisé dans un matériau transparent à la lumière et notamment le verre ou dérivés.

30 Le «contenant» est défini comme la pièce ou l'ensemble de pièces permettant de mettre en oeuvre l'analyse, et sur lequel est fixé la biopuce, le contenant et ladite biopuce délimitant ensemble au moins un compartiment réactionnel. Notamment, ce contenant permet l'introduction d'un fluide et notamment du liquide dans lequel se trouvent le ou les
35 analytes à analyser, et de délimiter au moins un compartiment réactionnel pour favoriser la réaction entre les ligands et le ou les analytes.

Selon une variante de l'invention, le moyen de fixation assure l'étanchéité du compartiment réactionnel, par rapport à l'extérieur.

Préférentiellement, la surface active est tournée vers l'intérieur du contenant pour permettre le contact entre le milieu liquide dont on veut analyser le contenu, et les ligands fixés sur cette surface active, et la face opposée est tournée vers l'extérieur du contenant.

A titre d'exemple, ce contenant est un consommable à usage unique tel que décrit dans les demandes de brevet WO 95/33846, WO 97/02357, WO 97/27324. Mais il peut aussi être réutilisé. Le contenu de la description de ces demandes de brevet précitées est considéré comme incorporé dans la description de la présente invention. Dans un mode préférentiel de réalisation selon l'invention, le contenant est dans un matériau plastique tel que le polypropylène ou le polystyrène et il est obtenu par moulage. Selon une variante de l'invention, un traitement de surface pourra être réalisé sur le contenant, notamment si le contenant est réalisé en polyoléfine, et en particulier si le contenant est réalisé en polypropylène pour augmenter l'adhérence de l'adhésif sur le contenant. Ce traitement de surface peut être un traitement Corona, un flammage, un nettoyage des surfaces comme un dégraissage, une attaque chimique de surface.

Pour fixer la biopuce sur un contenant, il est nécessaire de prévoir sur le contenant une partie susceptible de recevoir la biopuce. Cette zone de réception est définie comme étant la fenêtre du contenant. En particulier, cette fenêtre a un profil transversal sensiblement identique à celui du support de la biopuce, avec une dimension légèrement plus importante. Par légèrement plus importante, on entend un interstice entre la bande transversale de la biopuce et la bordure de la fenêtre du contenant, compris entre 2 mm et 0,05 mm, avantageusement compris entre 0,5 mm et 0,05 mm et préférentiellement compris entre 0,2 mm et 0,1 mm.

Cet interstice a en particulier une valeur régulière le long de la bordure transversale du support de la biopuce, relativement faible, soit pour permettre la rétention par capillarité de l'adhésif à l'état liquide, aussi longtemps que ce dernier n'est pas polymérisé, soit pour éviter l'écoulement de la colle si celle-ci est suffisamment visqueuse.

Par "fixation", on entend toute solution ou moyen permettant toute liaison permanente entre la biopuce et le contenant, respectant la définition précitée. A titre d'exemple, on peut citer la soudure par laser, la soudure par ultrasons, la soudure par microplasmas, la soudure par induction, la soudure à haute fréquence, la soudure anodique, le collage, l'adhérence moléculaire, le sertissage à chaud, le blocage mécanique par clipsage, serrage par un système de butée, par liaison souple c'est à dire déformable comme avec un joint caoutchouc.

Avantageusement, la fixation est réalisée par collage, comme par exemple avec des adhésifs multicomposants tels que une colle dentaire, une colle à base de polymère dissous dans un solvant (polystyrène dissous dans le xylène par exemple), des colles polyuréthane, des colles époxy, des colles instantanées comme les colles cyanoacrylates, les colles UV c'est à dire les colles qui polymérisent sous l'action d'un rayonnement ultraviolet. Des colles de ce type sont vendues par la société DYMAX (Torrington CT, USA) sous la référence 128-M ou la référence 1-20-270 ou 1-20-280, ou par la société EPOTECNY (Vélizy, France) sous la référence NOA 63, NOA 68, NOA 72, NEA 121 ou par la société LOCTITE (Dublin, Irlande) sous la référence 3011, 3301, 3311, 3104 ou 3105. Préférentiellement, la fixation est réalisée avec un adhésif polymérisable par rayonnement ultraviolet, comme la colle Dymax 1-20-280.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, le moyen de fixation s'étend selon la totalité de la bande transversale de la biopuce. Selon une variante de l'invention, et notamment dans le cas où le support de la biopuce est un parallélépipède à base rectangulaire ou carrée, et où la fixation s'effectue par collage, le joint d'adhésif recouvre les quatre chants et les quatre angles droits. Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention où la fixation s'effectue par collage, le contenant présente une structure particulière au niveau de la zone de liaison entre la bande transversale de la biopuce et la fenêtre du contenant, comme par exemple une forme en biseau pour permettre à un éventuel excès d'adhésif de se positionner sur la partie du contenant. Un méplat peut aussi être présent sur le contenant pour éliminer cet éventuel excès d'adhésif, comme cela sera explicité sur les figures. Ce moyen permet le stockage d'un surplus d'adhésif sans débordement sur la zone périphérique de la biopuce.

Toujours dans ce mode de réalisation par collage, et dans le but d'améliorer la résistance mécanique du joint d'adhésif, une concavité peut être ménagée sur tout ou partie du pourtour de la fenêtre du contenant, comme par exemple une rainure ou un canal. L'adhésif en polymérisant à l'intérieur d'au moins une partie de la concavité améliore la fixation entre le contenant et la biopuce.

Dans un autre mode particulier de réalisation de l'invention, le moyen de fixation relie deux zones opposées de la bande transversale de la biopuce. Dans ce cas, le long de la bande transversale, le moyen de fixation est discontinu entre la biopuce et le contenant.

Selon une autre variante, le moyen de fixation relie quatre zones de la bande transversale de la biopuce, les quatre zones étant réparties de manière sensiblement symétrique pour augmenter la rigidité et donc la tenue mécanique du dispositif d'analyse.

Selon une autre variante de l'invention, le moyen de fixation comprend des moyens flexibles au niveau de la fenêtre du contenant, et exercent une pression sur la bande transversale de la biopuce pour faciliter le positionnement de ladite biopuce. Par exemple, une fenêtre avec une géométrie particulière est réalisée sur le contenant lors de son injection avec une matière plastique. Ces moyens flexibles sont conçus pour recevoir la biopuce et la maintenir en place. Ces moyens doivent être suffisamment souples pour permettre l'insertion de la biopuce, avec une force modérée, mais suffisamment rigides pour permettre une bonne répétabilité d'insertion sans pour autant être cassants.

Ces moyens ont pour fonction de fixer la biopuce ou de la maintenir en place, avant de réaliser la fixation définitive. A titre d'exemple, ces moyens maintiennent la biopuce en place, grâce à la pression exercée sur les quatre chants de la biopuce de forme parallélépipédique de base carrée, le temps de placer un cordon de colle de type UV. Une fois la polymérisation effectuée, la fixation de la biopuce sur le contenant est achevée.

Selon une variante de l'invention, les moyens flexibles sont constitués de deux parties solidaires entre elles, à savoir une première partie ou intermédiaire, inclinée par rapport à la face opposée de la biopuce et une deuxième partie ou terminale, perpendiculaire à ladite face opposée et qui vient presser la bande transversale de la biopuce.

Selon une autre variante de l'invention, les moyens flexibles comprennent des griffes de section sensiblement triangulaire. Ces griffes exercent une pression sur la bande transversale ou tranche de la biopuce.

5 Selon une variante de l'invention, le support de la biopuce est constitué d'une matière transparente à la lumière, comme par exemple le verre ou les dérivés du verre. Cette variante est particulièrement intéressante pour une lecture optique de la réaction d'analyse, comme par exemple une lecture de fluorescence à travers le verre.

10 Avec la solution de fixation de la présente invention, la surface active de la biopuce où sont fixés les ligands peut débiter au plus proche de la bordure du support. La paroi du contenant peut bloquer une partie de la lumière émise lors de la révélation. Cette limitation a deux conséquences : réduire localement la résolution spatiale de la biopuce et réduire localement l'intensité collectée, donc réduire localement la

15 sensibilité de la dynamique de détection. Il existe donc une marge m à respecter, appartenant à la zone périphérique 32, qui est la distance entre le bord du biopuce et la surface active où sont greffés les ligands. Le calcul de cette marge est relié à l'ouverture numérique de l'optique, à l'épaisseur et à l'indice du verre de la biopuce. Si on désigne par ON l'ouverture

20 numérique de l'optique, par n l'indice de réfraction du verre, et par e l'épaisseur du verre, la marge optique m est égale à $e \cdot \text{tg} [\arcsin (ON/n)]$. A titre d'exemple, pour une épaisseur de verre de 0,7 mm et un indice de 1,46, la marge m varie entre 255 et 548 μm , pour des optiques dont l'ouverture numérique est comprise entre 0,5 et 9.

25 Dans le cas le plus défavorable, pour une biopuce dont la face active est carrée et de surface 25 mm², la surface de la zone périphérique 31 peut être réduite jusqu'à 9,9 % de la surface de la face active 3 ; alors qu'antérieurement à l'invention, avec un moyen de fixation traditionnel, cette même surface peut représenter jusqu'à 80 % de la surface de la face

30 active 3.

Les ligands 4 peuvent être répartis sur au moins 75 % de la surface de la face active de la biopuce, et avantageusement à des positions prédéterminées. Il est clair que cette marge, dans le cas de la présente invention, est minimale, car le moyen de fixation selon la présente invention

35 découvre pratiquement la totalité de la zone périphérique, et sur la face active et sur la face opposée.

L'invention concerne également un procédé de fixation d'une biopuce à un contenant, pour réaliser un dispositif d'analyse, caractérisé par le fait que l'on maintient la biopuce en regard du contenant, que l'on répartit un joint d'adhésif liquide entre la bande transversale de la biopuce et le contenant, et que l'on polymérise l'adhésif par rayonnement ultraviolet.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, on dispose la biopuce par rapport au contenant, pour mettre en regard la bande transversale de la biopuce et l'encadrement de la fenêtre du contenant, et permettre la fixation.

Avantageusement, l'on dispose de deux moyens de positionnement, un pour la biopuce et un pour le contenant.

Ces moyens de positionnement peuvent être constitués par un bloc, par exemple métallique sur lequel repose le contenant. Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, un moyen pour maintenir le contenant et/ou la biopuce en place consiste à appliquer une dépression à l'aide d'au moins un orifice placé sur le bloc. Un moyen de positionnement de la biopuce peut être constitué par un support, par exemple cylindrique, sur lequel repose la biopuce et ayant au moins un orifice débouchant sur la surface en contact avec la biopuce, pour appliquer une dépression pour le maintien de cette dernière. Les mouvements de ces moyens de positionnement peuvent être contrôlés par un robot selon les 3 axes x,y,z. Une précision de positionnement de l'ordre de $\pm 0,2$ mm peut être facilement atteinte, dans la mesure où les références de positionnement sont repérables en mode automatique, soit par vision artificielle, soit mécaniquement. Dans le cas d'une lecture optique, comme par exemple, une lecture par fluorescence avec une caméra CCD ou un laser, la planéité de la surface active est importante, comme par exemple, avec une tolérance de 50 micromètres sur la diagonale pour ne pas fausser la mise au point du système optique. La présente invention résout ce problème, notamment dans le cas de la fixation par un joint d'adhésif, puisque ledit joint permet de compenser ou absorber les imperfections sur la surface, aussi bien sur la bande transversale ou tranche de la biopuce que sur l'encadrement de la fenêtre du contenant. Dans un mode de réalisation où le support de la biopuce est en verre ou dérivé, et où ladite biopuce est obtenue à partir d'une plaque qui est découpée comme décrit dans le

brevet WO95/33846, ou par d'autres techniques comme la scie diamantée, le jet d'eau ou le découpage laser, le mode de fixation par dépose d'un joint de colle entre la biopuce et la fenêtre du contenant est particulièrement adapté. De la même manière, cette technique permet de diminuer les contraintes d'état de surface sur le moule, dans le cas où le contenant est obtenu par moulage d'une matière plastique technique.

Le rayonnement ultraviolet est appliqué au niveau du joint d'adhésif, en illuminant au moins une des faces du dispositif d'analyse. Dans un premier mode de réalisation, dans le cas où le contenant est en une partie, comme par exemple un consommable de type carte tel que décrit dans la demande de brevet de la Demanderesse FR 2 749 663, une fenêtre est prévue sur le contenant pour la mise en place de la biopuce. Après mise en place de la biopuce en regard de la fenêtre du contenant, dépose du joint de colle, la polymérisation est effectuée en une étape de 10 à 40 secondes.

Dans un deuxième mode de réalisation, où le contenant est en deux parties, la polymérisation du joint de colle est effectuée en deux étapes. Après mise en place du contenant et de la biopuce par les moyens de positionnement, une première étape consiste à prépolymériser le point de colle par irradiation UV pendant un temps court, compris entre 2 et 30 secondes, et avantageusement compris entre 5 et 15 secondes. Dans une deuxième étape, la colle est polymérisée par irradiation UV de l'autre côté, dans un temps compris entre 5 et 40 secondes, et avantageusement entre 15 et 30 secondes. Ces temps varient en fonction de la nature de la colle et de la puissance de la lampe d'irradiation et sont déterminés par l'homme du métier. Un temps court de polymérisation doit être recherché pour augmenter la cadence du procédé de fabrication.

Pour protéger les ligands sur la face active, contre l'effet du rayonnement ultraviolet qui peut dégrader des molécules biologiques ou chimiques, on positionne un cache entre la biopuce et le rayonnement ultraviolet. Dans une variante de l'invention, le moyen de positionnement de la biopuce fait office de cache. Dans une autre variante de l'invention, un doigt réglable en hauteur permet de protéger la face active de la biopuce.

Les figures et exemples ci-dessous sont donnés à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Ils permettront de

mieux comprendre l'invention. Pour des raisons de clarté du dessin, les différents éléments des dessins ne sont pas représentés à l'échelle.

Dans le dessin annexé :

5 - comme dit plus haut, et déjà décrit, la figure 1 représente en perspective et de manière schématique, une biopuce telle que considérée par la présente invention ;

- La figure 2 représente schématiquement une vue partielle en coupe d'un dispositif d'analyse selon un mode de réalisation de la présente invention ;

10 - la figure 3A représente schématiquement une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, selon un mode particulier de réalisation de la présente invention ;

- la figure 3B représente un mode préférentiel de fixation selon l'invention dans lequel un moyen 14 pour éliminer un surplus de colle est représenté. Ce moyen comme dans la figure 3A a une forme biseautée au
15 niveau de la fenêtre 81 du contenant et présente un angle à 45°. D'autres angles peuvent être utilisés. Contrairement à la figure 3A, le méplat 141 à l'extrémité du biseau est d'une hauteur faible par exemple entre 0,05 et 0,1 mm pour une épaisseur de biopuce de 0,7 mm. L'interstice entre la
20 partie périphérique de la biopuce et le méplat 141 est réduit de telle manière que la colle ne puisse pas se glisser dans l'interstice comme représenté sur la figure 3B. La forme biseautée permet en outre de faciliter le positionnement de l'aiguille entre le contenant et la biopuce et de plus permet d'éviter le débordement de la colle sur la face supérieure de la
25 biopuce 2. Le méplat 141 associé à l'interstice et à la viscosité de la colle permet d'éviter l'écoulement de la colle dans l'interstice et donc le débordement de colle sur la face active 3 de la biopuce. Ce moyen de fixation permet donc une lecture optique sur la totalité de la face active avec une surface active aussi grande que possible ;

30 - la figure 4 représente schématiquement une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, selon un autre mode particulier de réalisation de la présente invention ;

- la figure 5 représente une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, avec des moyens flexibles en deux
35 parties ;

- la figure 6 représente une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, avec des moyens flexibles en forme de griffe ;
- la figure 7 représente une vue selon F du dessus de la griffe représentée à la figure 6 ;
- la figure 8 représente une partie de la fenêtre du contenant, avec un moyen pour le stockage du surplus de colle en forme de rainure ;
- les figures 9 à 11 représentent respectivement une première étape, une deuxième étape et une troisième étape du procédé de fixation de la biopuce sur un contenant, selon un mode particulier de réalisation de la présente invention ;
- la figure 12 représente schématiquement une partie du banc de test pour le collage ;
- la figure 13 représente schématiquement le banc de test pour les essais de résistance mécanique et d'étanchéité.

La figure 2 montre une vue partielle en coupe d'un dispositif d'analyse 1 dans lequel une biopuce 2 est fixée sur un contenant 8, par l'intermédiaire d'un moyen de fixation 5. Ce moyen de fixation, représenté sur la figure 2 par un joint de colle, n'empiète ni sur la face active 3, où sont présents des ligands, ni sur la face opposée 6. Pour ce faire, le joint de colle est présent entre la bande transversale 7 ou tranche de la biopuce, ou plus précisément de son support, et l'encadrement de la fenêtre 81 du contenant 8. Dans ce mode de réalisation, la surface active 31 de la biopuce est tournée vers l'intérieur du contenant, et la face opposée vers l'extérieur. Un liquide, contenant des analytes, et non représenté sur la figure peut ainsi interagir avec les ligands 4 dans le compartiment réactionnel 10. Le joint de colle assure l'étanchéité du compartiment 10 par rapport à l'extérieur, sur cette partie du contenant. Le dispositif d'analyse est représenté de manière schématique, mais il est bien entendu que l'homme du métier pourra faire varier les différents éléments dudit dispositif en fonction de la ou des analyses à effectuer, sans pour autant sortir du cadre de l'invention. Parmi ces éléments non représentés, on peut citer : le système d'introduction et/ou de sortie de l'échantillon ainsi que d'éventuels réactifs nécessaires à l'analyse ; un ensemble de canaux pour orienter le liquide ; des systèmes de vannes qui permettent de contrôler le

mouvement de l'échantillon liquide introduit ; des moyens de déplacement de liquide ; des moyens de contrôle de la température ; des zones de stockage de réactifs. De nombreuses descriptions de vannes existent dans l'art antérieur, et en particulier les vannes décrites dans la demande de brevet déposée par la demanderesse en date du 8 Septembre 1998 sous le
5 numéro de dépôt FR-98/11383. Les systèmes de déplacement de fluide comme des systèmes de pompage peuvent être incorporés à l'intérieur ou à l'extérieur du dispositif, comme par exemple des pompes à diaphragme (US 5277556), des pompes péristaltiques piézo-électriques (US 5126022),
10 des systèmes de transport par ferrofluides, des pompes électrohydrodynamiques (Richter et al., Sensors and Actuators, 29, p159-165, 1991)

Bien entendu, un canal ou plusieurs canaux permettent d'amener le liquide dans le compartiment réactionnel 10. Ces canaux
15 associés peuvent être intégrés audit dispositif d'analyse 1, et permettre l'envoi du liquide vers d'autres zones du contenant ou vers d'autres contenants, où d'autres traitements et/ou réactions pourront être opérés. De la même manière, une ou plusieurs biopuces 2 peuvent être fixées sur le même contenant 8 dans le cas d'analyse multiple.

20 Les figures 3A, 3B et 4 présentent une vue en coupe de la fixation de la biopuce 3 dans la fenêtre 81 du contenant 2, selon un mode particulier et préférentiel de fixation selon l'invention, dans lequel un moyen 14 pour éliminer un éventuel surplus de colle est représenté. Dans les figures 3A et 3B, ce moyen 14 a une forme biseautée au niveau de la
25 fenêtre 81 du contenant. L'angle représenté est de 45°, mais d'autres angles sont utilisables pour peu que la colle puisse remonter le long de cette pente. La figure 4 représente une variante du mode de fixation représenté à la figure 2, dans lequel un méplat est ajouté entre la biopuce et la forme biseautée.

30 Sur ces schémas, l'encadrement de la fenêtre 81 présente une tranche parallèle à la bande transversale 7 de la biopuce 6. Cette configuration présente deux avantages : amélioration de la résistance mécanique de la fenêtre et augmentation de la surface de contact pour la colle sur le contenant 8, ce qui améliore la fixation.

35 Les figures 5 à 6 représentent un autre mode de réalisation de la présente invention, par des vues en coupe de la zone de fixation de la

biopuce 2 sur le contenant 8, avec l'ajout de moyens flexibles 12 favorisant le maintien de la biopuce. Sur la figure 5, ces moyens flexibles 12 sont en deux parties. Une première partie 121 est inclinée par rapport à la face opposée 6 de la biopuce et une partie terminale 122 sensiblement
5 perpendiculaire à ladite face opposée et donc, dans le cas du schéma, parallèle à la bande transversale 7 de la biopuce. Cette partie terminale vient en appui contre un chant de la biopuce pour faciliter le maintien et ou le positionnement de la biopuce. Sur la figure 5, un moyen de fixation représenté par un joint de colle 35 assure l'étanchéité de la fixation, mais il
10 est possible de maintenir la biopuce par la seule pression des moyens flexibles 12. Pour maintenir la biopuce 2 en place, il est bien entendu que les forces de pression appliquées sur la biopuce par ces moyens 12 s'annulent, et l'homme du métier définira le nombre et le positionnement de ces moyens sur la fenêtre 81 du contenant pour respecter cette
15 contrainte. Dans le cas d'une biopuce de forme parallélépipédique carrée, un ou deux moyens 12 en vis-à-vis des deux cotés respectivement sont adaptés.

L'angle entre la première partie inclinée 121 des moyens flexibles 12 et la face opposée 6 de la biopuce a deux fonctions : permettre
20 d'insérer la biopuce 2 verticalement pour la mettre en regard du contenant 8 sans casser lesdits moyens flexibles, et permettre l'élimination du surplus de colle comme pour la partie biseautée décrite ci-dessus par référence aux figures 3 et 4. Les moyens flexibles sont réalisés par exemple par injection avec des polymères plastiques comme le polypropylène.

25 Sur la figure 6, le moyen flexible 12 est une griffe biseautée de section sensiblement triangulaire, la pointe de la griffe venant presser un chant de la biopuce. La partie biseautée a les mêmes avantages que ceux décrits ci-dessus pour les moyens flexibles 12. La figure 7 montre une vue de la jonction contenant/biopuce, mettant en évidence la section
30 triangulaire de cette griffe.

D'autres formes de moyens flexibles 12 existent.

La figure 8 montre une vue en perspective partielle de la fenêtre du contenant 13, dans laquelle une concavité 15, en forme de rainure, est présente dans l'encadrement de la fenêtre 81, pour permettre d'améliorer
35 la fixation de la colle sur le contenant 8. La biopuce, non représentée sur le dessin, est une biopuce carrée, et le dessin représente un coté de la fenêtre

81. Sur le dessin, cette rainure est présente sur la totalité de la portion de fenêtre représentée, mais il est possible de n'avoir cette rainure que sur une partie du pourtour de ladite fenêtre. La forme biseautée de la fenêtre est représentée dans ce mode de réalisation, mais n'est pas nécessaire car la rainure 15 peut éliminer l'excès de colle.

La figure 9 est une représentation schématique de la première étape du procédé de fixation selon un mode de réalisation où le contenant 8 et la biopuce 2 en verre sont mis en place respectivement par les moyens de positionnement 180 et 18. Un cache 19 est situé entre le moyen de positionnement 18 et la biopuce 3.

Sur la figure 10, un distributeur de colle 20 muni de son aiguille 21 délivre la quantité de colle sur la totalité du pourtour situé entre la fenêtre 81 du contenant 8 et la bande transversale 7 de la biopuce 2, et une prépolymérisation est effectuée par irradiation UV par l'anneau lumineux 17 situé en dessous de la biopuce.

La figure 11 représente la dernière étape du procédé de fixation, pendant laquelle la polymérisation est terminée par une irradiation UV par le dessus, à l'aide d'un autre anneau lumineux 17, muni lui aussi d'un cache 19 pour protéger la face active de la biopuce.

Exemple 1 : Attachement d'une biopuce sur un contenant par collage

Un banc d'essais a été réalisé permettant de déposer un joint de colle entre la biopuce 2 et le contenant 8. Ce banc d'essais est représenté schématiquement sur la figure 12.

Une embase inférieure 43 est équipée d'un anneau lumineux 44, réglable manuellement en hauteur, placé autour du support 46 pour la biopuce 2. L'anneau lumineux 44 est protégé par un verre de quartz interchangeable, dans le cas où de la colle coulerait sur l'anneau pendant les essais. La biopuce 2 est maintenue par le vide sur son support 46, également réglable manuellement en hauteur. Cette embase est conçue pour recevoir également un élément consommable ou à usage unique jouant le rôle du contenant 8, dont le positionnement se fait par deux goupilles 41 de référence. Un cache 42 de chaleur interchangeable permet d'illuminer le joint de colle 5 et de protéger la biopuce 2 en fonction de son ouverture. Un bloc supérieur 48 a la forme d'un couvercle amovible. Il est

doté d'un anneau lumineux 49 qui permet l'illumination du joint de colle 5 depuis le dessus du contenant 8. L'anneau lumineux 49 est identique à celui 44 de l'embase 43. Un doigt supérieur 47 permet de protéger la surface active de la biopuce, sans contact entre ce doigt et la biopuce 2.

5 Ce doigt est réglable manuellement en hauteur. L'élément 8 est réglable en x, y sur la surface 50, grâce aux goupilles 41 de référence. La lumière UV provient de deux sources lumineuses du type SUPERLITE SUV-DC-P de la société Lumatec, chacune d'une puissance de 200 W. Un dispenseur de colle, comme celui décrit par référence à la figure 10, du type à pression

10 interne, est monté selon l'axe z d'un robot AUTOPLACE 420 de la société Sysmelec (Neuchatel, Suisse), par l'intermédiaire d'une fixation permettant d'incliner l'aiguille. Le robot est piloté par une commande AUTOPLACE de la société Sysmelec, et les paramètres du processus d'assemblage et de collage sont pilotés par un micro-ordinateur. L'aiguille pour pour distribuer

15 la colle est une aiguille en Téflon®. Le dosage de la colle est assuré par le principe pression/temps, c'est-à-dire que l'on applique une pression déterminée, pendant un temps déterminé.

L'élément 8 consommable est réalisé par usinage à partir de matériau plastique en polystyrène, avec une fenêtre 81 variable en taille. La

20 fenêtre du contenant est de section carrée, d'une dimension de $5,717\text{mm} \pm 0,05$ ou $5,577\text{mm} \pm 0,05$ ou $5,437\text{mm} \pm 0,05$.

La biopuce 2 a pour support un carré de verre d'une dimension de $5,37\text{mm} \pm 0,18$ avec une épaisseur de 0,7mm.

4 colles, notamment à base d'acrylates, par exemple acrylates

25 d'uréthane, ont été testées : les colles Dymax 128M, Dymax 1-20280, Loctite 3104 et Loctite 3105. Les essais réalisés montrent qu'une valeur de 0,8 bar (8×10^4 Pa) comme pression pour le dosage de la colle, permet de bien maîtriser ce dosage. La position de l'aiguille utilisée est verticale, car cette position permet d'avoir une distance minimale entre la pointe de

30 l'aiguille et l'interface biopuce/contenant. La quantité de colle utilisée pour les différentes essais est de quelques mm³ par joint de colle.

Dans un première série d'essais, la colle est prépolymérisée par dessous pendant 10 secondes, puis polymérisée par dessus pendant 20 secondes.

Dans une deuxième série d'essais, la colle est prépolymérisée pendant 5 secondes par dessous, puis polymérisée pendant 20 secondes par dessus.

5 Dans une troisième série d'essais, la colle est prépolymérisée par dessous pendant 10 secondes, et polymérisée par dessus pendant 2 minutes.

Tous les essais montrent par analyse au microscope que le joint 5 de colle a un très bon aspect visuel, c'est à dire que son contour autour de la biopuce est caractérisé par une géométrie très homogène et qu'il n'y 10 a aucune colle ni sur la surface active de la biopuce, ni sur la face opposée.

Même avec le temps de polymérisation le plus court, qui correspond à la deuxième série d'essais, il est possible de transférer l'ensemble contenant/biopuce sans risque de déplacement de la biopuce.

15 Exemple 2 : Test de résistance mécanique et d'étanchéité de l'attachement de la biopuce sur le contenant par collage.

Un banc de test a été conçu pour valider les éléments consommables collés par une mesure de la résistance mécanique et de l'étanchéité. Dans ce banc de test, les éléments consommables sont 20 coincés entre deux plaques formant une cavité de part et d'autre de la biopuce 2. La mesure est effectuée sur le principe de la pression différentielle, ce qui assure une bonne fiabilité de mesure. La cavité de mesure est régulée en température. La banc de test est représenté schématiquement sur la figure 13.

25 Après avoir introduit un tampon (Carbonate de sodium 25mM, pH 10, vendu par la société Radiometer Analytical Villeurbanne, France, sous la référence S11M007) sur l'une des faces de la biopuce, l'essai consiste à exposer le dispositif à une pression de 900 mbars et à une température de 80°C durant des cycles de 30 minutes. L'absence de 30 variation sur les deux manomètres 31 et 33 est un premier indicateur de la résistance et de l'étanchéité du moyen de fixation 5. Le circuit gazeux comprend une vanne d'entrée 32 et une sortie 34. Un deuxième contrôle visuel peut être effectué en ouvrant le banc de test pour vérifier qu'il n'y a pas de liquide sur l'autre face de la biopuce.

35 La biopuce 2 a un support 9 ayant la forme d'un carré de verre d'une dimension de 5,37 mm \pm 0,18, avec une épaisseur d 0,7 mm.

La fenêtre du contenant est de section carrée d'une dimension de 5,717 mm \pm 0,05 ou 5,577mm \pm 0,05. Ce contenant est réalisé en polystyrène noir.

La colle utilisée est la colle de la société Dymax 1-20-280 ou de la colle Loctite 3104.

Les conditions choisies sont représentatives de conditions extrêmes pour des réactions entre ligands et analytes puisque, par exemple dans le domaine des immunoessais, la température de réaction est souvent voisines de 37°C. Dans le domaine des acides nucléiques, la température peut varier entre la température ambiante et 95°C, mais les températures de 95°C sont des températures de dénaturation qui sont nécessaires pendant des temps courts, de l'ordre de quelques minutes. Les réactions d'hybridation se produisent généralement entre 30 et 60°C.

Le tableau I ci-dessous résume les résultats obtenus.

Tableau I

Colle (5)	Fenêtre (81)	Nombre d'essais (répétabilité)	Contrôle visuel après 30 minutes	Temps pendant lequel la pression ne varie pas
Dymax 1-20-280	5,717 mm	4	Positif	> 230 minutes
Dymax 1-20-280	5,577 mm	2	Positif	> 230 minutes
Loctite 3104.	5,717 mm	2	Positif	> 230 minutes
Loctite 3104.	5,577 mm	4	Positif	> 230 minutes

Des essais indépendants sont réalisés dans chaque cas de figure pour vérifier la reproductibilité des résultats.

Les essais réalisés avec un tampon à pH 6.0 (phosphate de potassium 100mM, pH6.0) conduisent à des résultats similaires en terme de résistance.

Les essais réalisés avec des températures de 60°C augmentent les temps de résistance.

Dans tous les cas, la résistance mécanique et la résistance à l'étanchéité sont supérieures à 230 minutes, ce qui indique que le moyen de fixation selon l'invention est parfaitement compatible avec les temps de

réaction communément utilisés dans des réactions entre ligands et analytes.

L'ensemble des essais réalisés démontre que le moyen de fixation selon l'invention est automatisable, tant du point de vue de la
5 qualité du produit que des conditions de réalisation d'une machine automatique fiable.

REVENDICATIONS

1. Dispositif (1) d'analyse d'au moins un analyte, comprenant
5 un contenant (8) et une biopuce (2) délimitant ensemble au moins un
compartiment (10), fixée au contenant par un moyen de fixation (5), ladite
biopuce comprenant un support (9), par exemple polyédrique, comportant
une face active (3) comprenant une surface active (31), sur laquelle sont
10 distribués et attachés une multiplicité de ligands (4) mis en jeu pour
l'analyse, au moins une face opposée (6) à la face active (3), et une bande
transversale (7) périphérique reliant les faces active (3) et opposée (6),
comportant par exemple plusieurs chants (71 à 74), caractérisé en ce que
le moyen de fixation (5) de la biopuce (2) au contenant (8) relie, d'un côté
15 la bande transversale (7) de la biopuce, pratiquement à l'exclusion de toute
autre partie, face ou surface de ladite biopuce, et de l'autre côté le
contenant (8), et ce de part et d'autre de la face active (3) de la biopuce
(2), et le moyen de fixation (5) découvre la totalité de la zone périphérique
(32) de la face active (3) de la biopuce (2).

20 2. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1, caractérisé en
ce que le moyen de fixation découvre complètement la face active (3).

3. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1, caractérisé en
ce que la surface active (31) se confond avec la surface de la face active
25 (3).

4. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1, caractérisé en
ce que la surface active (31) comprend une zone périphérique (32)
exempte de ligands (4), caractérisée en ce que le moyen de fixation (5)
30 découvre pratiquement la totalité de la surface active (31).

5. Dispositif d'analyse, selon la revendication 4, caractérisé en
ce que le moyen de fixation (5) découvre complètement la zone
périphérique (32) de la face active (3).

6. Dispositif d'analyse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) est un adhésif.

5 7. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 6, caractérisé en ce que le contenant (8) possède une fenêtre (81) ayant un profil transversal sensiblement identique à celui du support (9) de la biopuce (2), et au travers de laquelle ladite biopuce est fixée par le moyen de fixation (5).

10 8. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la fenêtre (81) du contenant (8) est munie d'un moyen permettant le stockage d'un surplus d'adhésif sans débordement sur la zone périphérique (32) de la biopuce (2).

15 9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le moyen de stockage d'un surplus adhésif est constitué par une forme biseautée (14) au niveau de la fenêtre (81) du contenant.

20 10. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que l'interstice entre la bordure de la fenêtre (81) et la bande transversale (7) de la biopuce est compris entre 2 mm et 0,05 mm, avantageusement entre 0,5 mm et 0,05 mm et préférentiellement entre 0,2 mm et 0,1 mm.

25 11. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le moyen de fixation s'étend selon la totalité de la bande transversale (7) de la biopuce.

30 12. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) relie deux zones opposées à la bande transversale (7), au contenant (8).

35 13. Dispositif d'analyse, selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'adhésif comprend un composant polymérisable par rayonnement ultraviolet.

14. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le support (9) est un parallélépipède dont les faces active (3) et opposée (6) sont chacune rectangulaires ou carrées.

5

15. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que le contenant (8) comprend un compartiment réactionnel (10) pour mettre en contact un milieu liquide, soumis à l'analyse, et la surface active (31) de la biopuce.

10

16. Dispositif d'analyse, selon la revendication 15, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) assure l'étanchéité du compartiment réactionnel (10) par rapport à l'extérieur.

15

17. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la surface active (31) de la biopuce a une surface inférieure à 100 mm², avantageusement inférieure à 65 mm² et préférentiellement inférieure à 30 mm².

20

18. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la surface active (31) représente au moins 75 % de la surface de la face active (3).

25

19. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que les ligands sont des acides nucléiques.

30

20. Dispositif d'analyse, selon la revendication 8, caractérisé en ce que le moyen de stockage d'un surplus d'adhésif est constitué par une concavité présente sur tout ou partie du pourtour de la fenêtre (81) du contenant (8), telle qu'une rainure ou un canal.

35

21. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) comprend des moyens flexibles (12) au niveau de la fenêtre (81) du contenant (8), et exercent une pression sur la bande transversale (7) de la

biopuce (2) pour faciliter le positionnement et/ou le maintien en position de ladite biopuce.

22. Dispositif d'analyse, selon la revendication 21, caractérisé en ce que les moyens flexibles (12) sont constituées de deux parties solidaires entre elles, à savoir une partie intermédiaire inclinée par rapport à la face opposée (6) de la biopuce, et une partie terminale sensiblement perpendiculaire à ladite face opposée, ladite partie terminale exerçant une pression sur la bande transversale (7) de la biopuce.

10

23. Dispositif d'analyse, selon la revendication 21, caractérisé en ce que les moyens flexibles (12) comprennent des griffes de section sensiblement triangulaire.

15

24. Procédé de fixation d'une biopuce à un contenant pour réaliser un dispositif d'analyse selon l'une quelconque des revendications 6 à 23, caractérisé en ce que l'on maintient la biopuce (2) en regard du contenant (8), que l'on répartit un joint d'adhésif liquide entre la bande transversale (7) de la biopuce et le contenant (8), et que l'on polymérise l'adhésif (5) par rayonnement ultraviolet.

20

25. Procédé de fixation, selon la revendication 24, caractérisé en ce que l'on positionne la biopuce (2) par rapport au contenant (8), pour mettre en regard la bande transversale (7) de la biopuce et l'encadrement de la fenêtre (81) du contenant (8).

25

26. Procédé de fixation, selon la revendication 25, caractérisé en ce que le maintien de la biopuce (2) et/ou du contenant (8) sur le ou les moyens de positionnement est assuré par l'application d'une dépression.

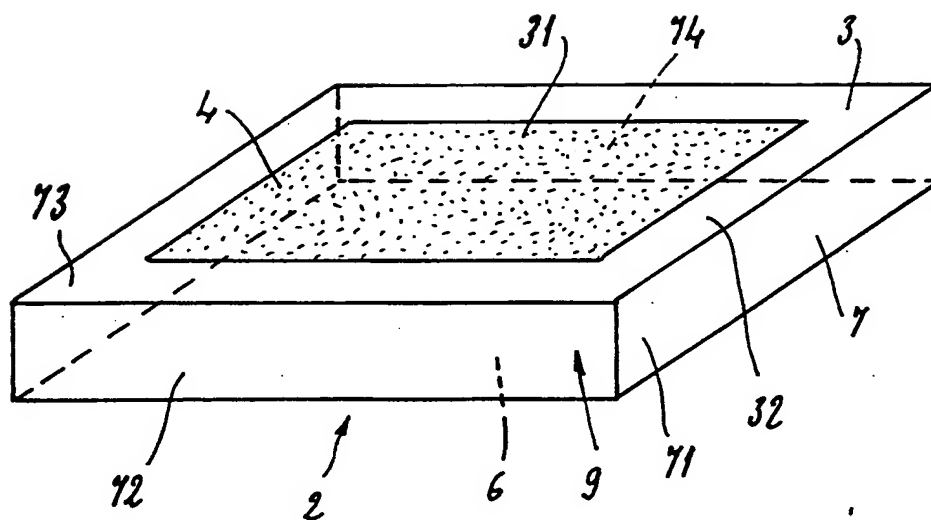
30

27. Procédé de fixation, selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, caractérisé en ce qu'un rayonnement ultraviolet est appliqué au niveau du joint d'adhésif sur au moins une des faces du dispositif d'analyse.

35

28. Procédé de fixation, selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisé en ce que l'on positionne un cache entre la biopuce et le rayonnement ultraviolet pour protéger les ligands dans la surface active (31).

FIG 1



2 / 4

FIG 2

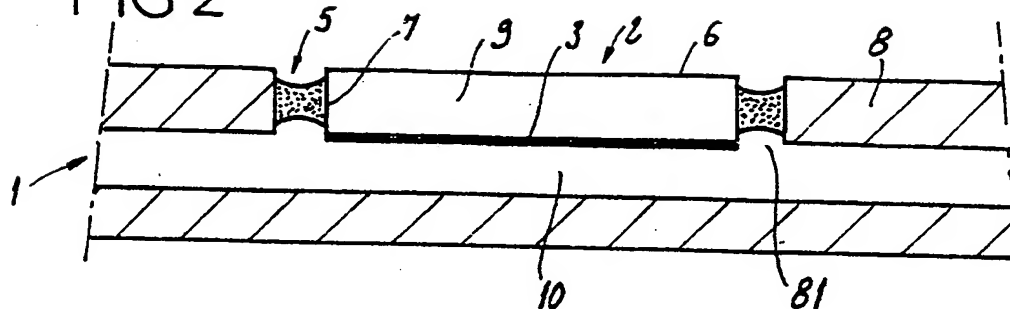


FIG 5

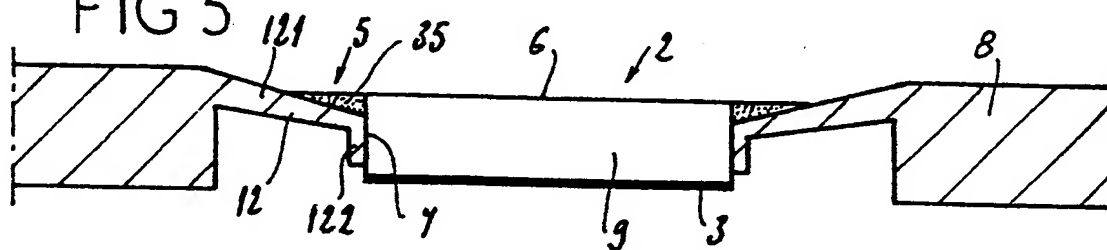


FIG 3A

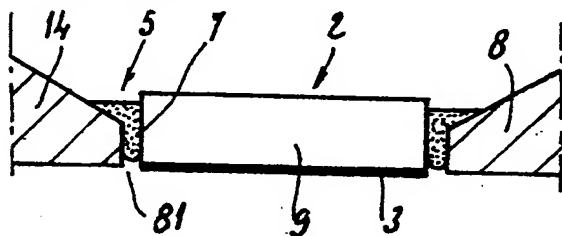


FIG 3B

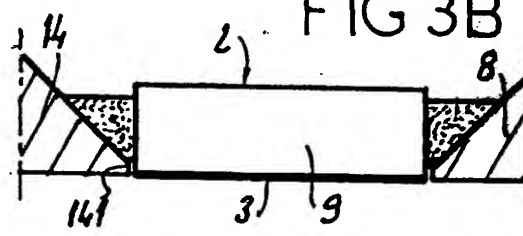


FIG 4

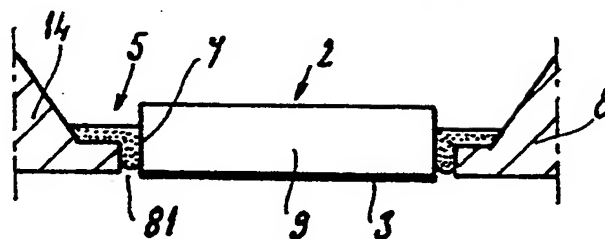


FIG 6

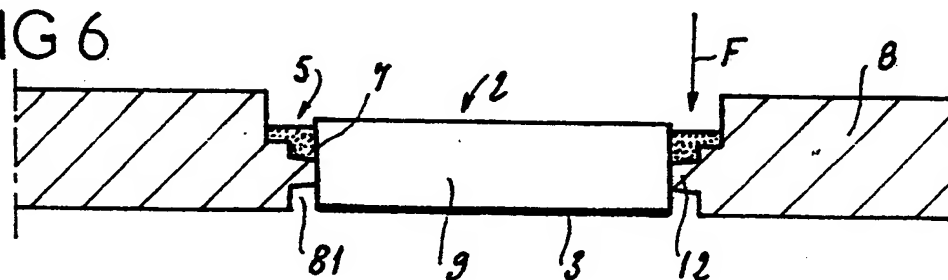


FIG 7

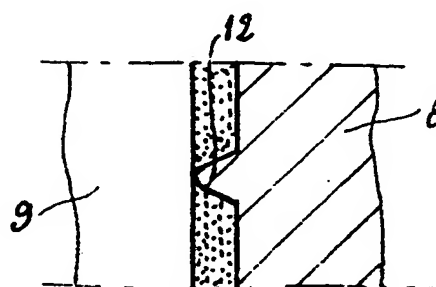


FIG8

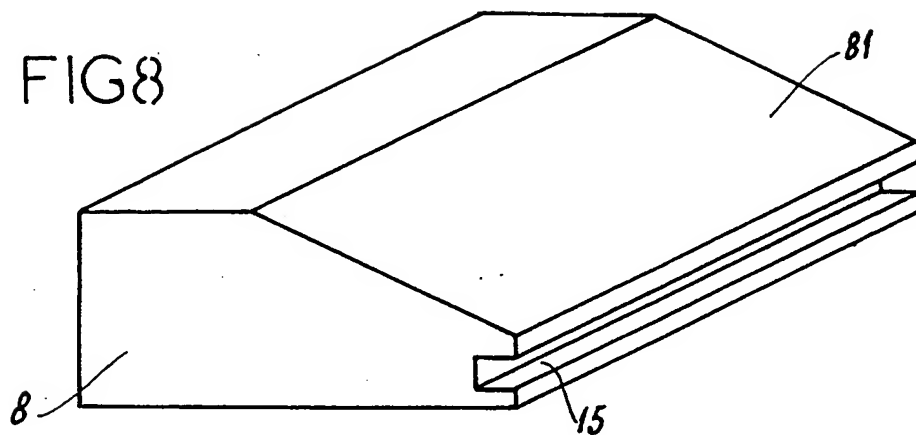


FIG9

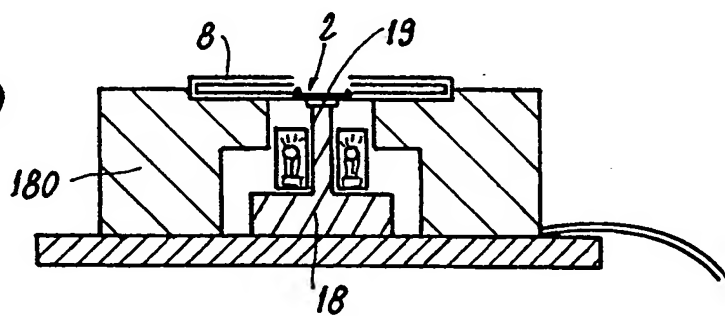


FIG10

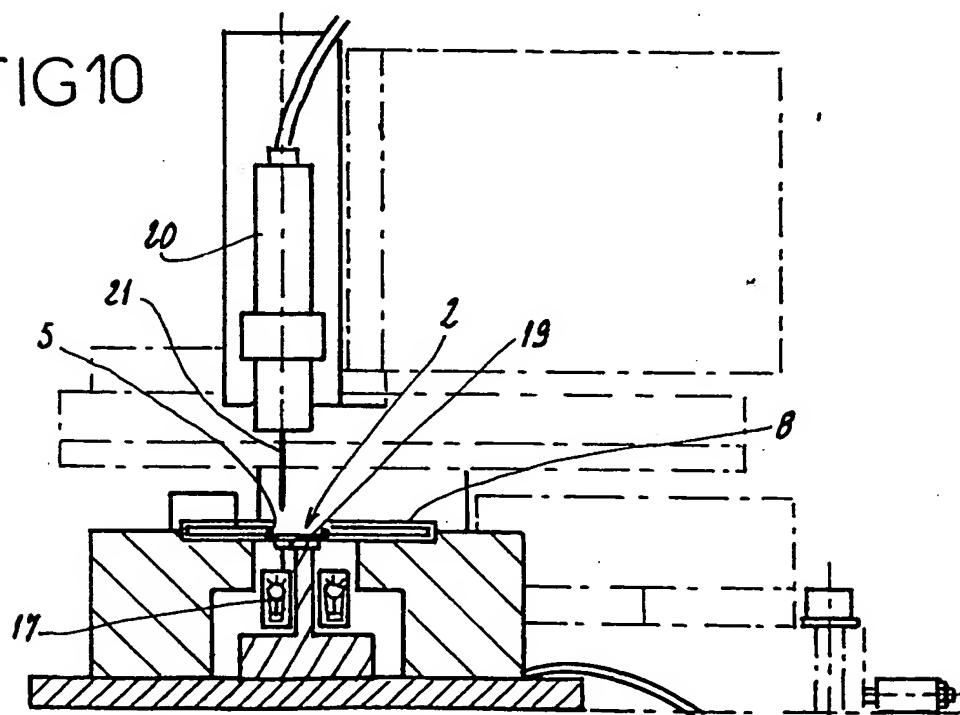


FIG 11

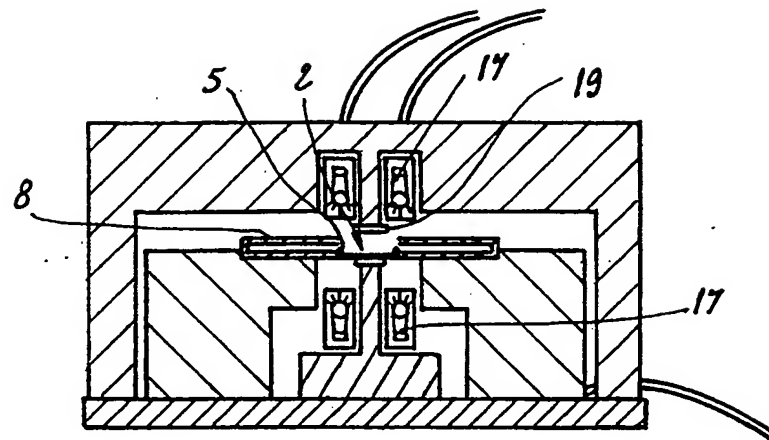


FIG 12

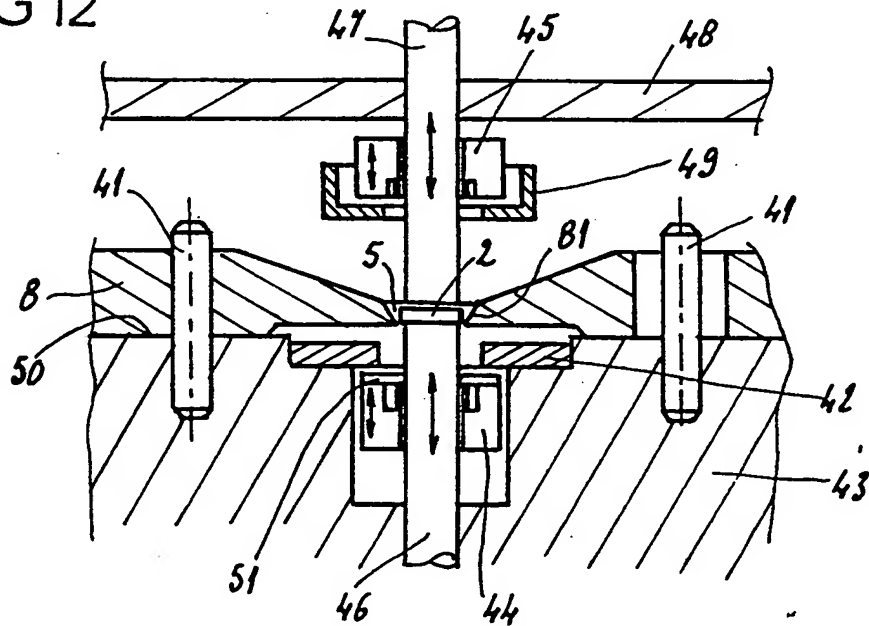
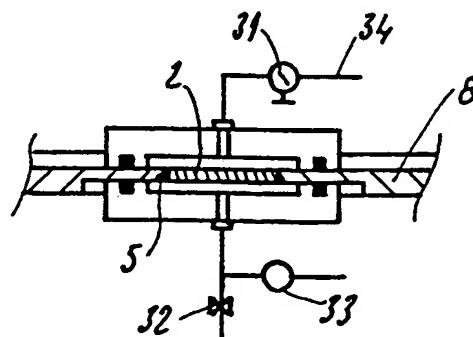


FIG 13



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/FR 00/02079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/00 H01L21/58 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L H01L G06K B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 33846 A (AFFYMAX) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application	1,2,4,5, 15,16, 18,19
X	page 6, line 30 -page 7, line 3; figure 1B	4
A	page 9, line 11 - line 17	17
Y	page 9, line 36 - line 42; figures 5A,6	3,6,7, 10-14, 21,22
Y	page 10, line 37 -page 11, line 9; figure 6	8,20
X	page 22, line 43 -page 23, line 6; figure 22	1,2,5
Y	EP 0 498 703 A (FRANCE TELECOM) 12 August 1992 (1992-08-12)	3,6-8, 10-14,20
A	column 5, line 22 - line 58; figures 5,6 claims	23-27
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2000

Date of mailing of the international search report

14/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/FR 00/02079	

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 218 229 A (FARNWORTH WARREN M) 8 June 1993 (1993-06-08) column 5, line 59 -column 6, line 32; figure 7	21,22
A	figures 2,4 -----	9
A	WO 98 01221 A (MONTGOMERY DONALD D ;COMBIMATRIX CORP (US)) 15 January 1998 (1998-01-15) figures 18A-18B -----	1
A	WO 90 05910 A (I STAT CORP) 31 May 1990 (1990-05-31) figures 15A-15E -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 00/02079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533846 A	14-12-1995	AU 2943695 A	04-01-1996
		EP 0695941 A	07-02-1996
		EP 0764214 A	26-03-1997
		JP 8166387 A	25-06-1996
		JP 10505410 T	26-05-1998
		US 5945334 A	31-08-1999
EP 0498703 A	12-08-1992	FR 2672428 A	07-08-1992
		DE 69226973 D	22-10-1998
		DE 69226973 T	11-03-1999
		JP 6112240 A	22-04-1994
US 5218229 A	08-06-1993	NONE	
WO 9801221 A	15-01-1998	AU 3588497 A	02-02-1998
		CA 2259523 A	15-01-1998
		EP 0910467 A	28-04-1999
		ZA 9705891 A	23-07-1998
WO 9005910 A	31-05-1990	CA 2002848 A	14-05-1990
		CA 2221178 A	14-05-1990
		EP 0442969 A	28-08-1991
		JP 2000065791 A	03-03-2000
		JP 4503249 T	11-06-1992
		KR 175917 B	15-05-1999
		SG 45431 A	16-01-1998
		US 5554339 A	10-09-1996
		US 5200051 A	06-04-1993
		US 5837446 A	17-11-1998
		US 5837454 A	17-11-1998
		US 5063081 A	05-11-1991
		US 5212050 A	18-05-1993
		US 5466575 A	14-11-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/02079

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01L3/00 H01L21/58 B01J19/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01L H01L G06K B01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 33846 A (AFFYMAX) 14 décembre 1995 (1995-12-14) cité dans la demande	1,2,4,5, 15,16, 18,19 4
X	page 6, ligne 30 -page 7, ligne 3; figure 1B	
A	page 9, ligne 11 - ligne 17	17
Y	page 9, ligne 36 - ligne 42; figures 5A,6	3,6,7, 10-14, 21,22 8,20
Y	page 10, ligne 37 -page 11, ligne 9; figure 6	
X	page 22, ligne 43 -page 23, ligne 6; figure 22	1,2,5

	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hocquet, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/02079

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 498 703 A (FRANCE TELECOM) 12 août 1992 (1992-08-12) colonne 5, ligne 22 - ligne 58; figures 5,6	3,6-8, 10-14,20
A	revendications ----	23-27
Y	US 5 218 229 A (FARNWORTH WARREN M) 8 juin 1993 (1993-06-08) colonne 5, ligne 59 -colonne 6, ligne 32; figure 7	21,22
A	figures 2,4 ----	9
A	WO 98 01221 A (MONTGOMERY DONALD D ;COMBIMATRIX CORP (US)) 15 janvier 1998 (1998-01-15) figures 18A-18B ----	1
A	WO 90 05910 A (I STAT CORP) 31 mai 1990 (1990-05-31) figures 15A-15E -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux nombres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 00/02079

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9533846 A	14-12-1995	AU 2943695 A EP 0695941 A EP 0764214 A JP 8166387 A JP 10505410 T US 5945334 A	04-01-1996 07-02-1996 26-03-1997 25-06-1996 26-05-1998 31-08-1999
EP 0498703 A	12-08-1992	FR 2672428 A DE 69226973 D DE 69226973 T JP 6112240 A	07-08-1992 22-10-1998 11-03-1999 22-04-1994
US 5218229 A	08-06-1993	AUCUN	
WO 9801221 A	15-01-1998	AU 3588497 A CA 2259523 A EP 0910467 A ZA 9705891 A	02-02-1998 15-01-1998 28-04-1999 23-07-1998
WO 9005910 A	31-05-1990	CA 2002848 A CA 2221178 A EP 0442969 A JP 2000065791 A JP 4503249 T KR 175917 B SG 45431 A US 5554339 A US 5200051 A US 5837446 A US 5837454 A US 5063081 A US 5212050 A US 5466575 A	14-05-1990 14-05-1990 28-08-1991 03-03-2000 11-06-1992 15-05-1999 16-01-1998 10-09-1996 06-04-1993 17-11-1998 17-11-1998 05-11-1991 18-05-1993 14-11-1995

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ÉTATS-UNIS D'AMERIQUE
en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 12 mars 2001 (12.03.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02079	Référence du dossier du déposant ou du mandataire DOG/B05B3428
Date du dépôt international (jour/mois/année) 19 juillet 2000 (19.07.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 19 juillet 1999 (19.07.99)
Déposant GUERITAUULT, Thomas etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

15 janvier 2001 (15.01.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) DOG/B05B3428

Box No. I TITLE OF INVENTION

ANALYSING DEVICE WITH BIOCHIP

Box No. II APPLICANT
☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BIO MERIEUX
Chemin de l'Orme

F-69280 MARCY L'ETOILE
France

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
France

State (that is, country) of residence:
France

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GUERITAULT, Thomas
Rue du Bugnon, 49
CH-1020 RENENS
Switzerland

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
France

State (that is, country) of residence:
Switzerland

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

DIDIER, Mireille
CABINET GERMAIN & MAUREAU
BP 6153
F-69466 LYON CEDEX 06
FRANCE

Telephone No.
04 72 69 84 30

Facsimile No.
04 72 69 84 31

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ODIET, Maxime
Rue du Prieure 1
CH-2036 Cormondreche
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

Switzerland

State (that is, country) of residence:

Switzerland

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PRELAZ, Jean-Claude
Payaz 5d
CH-2025 Chez-le-Bart
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

Switzerland

State (that is, country) of residence:

Switzerland

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a): **(Double-click here if you want all the boxes below checked.)****Regional Patent**

- ☒ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)*.....

National Patent *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):*

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda | <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> IN India | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| | <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize | Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> CO Colombia | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania | |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg | <input checked="" type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algeria | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America .. |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom | Republic of Macedonia | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa |
| | | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |

Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. *(Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 19/07/1999	99 09488	France		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items
 ☒ item (1)
 ☐ item (2)
 ☐ item (3)
 ☐ item (4)
 ☐ item (5)
 ☐ other, see Supplemental Box

*Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /EP

Request to use results of earlier search: reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets)

: 5

description (excluding sequence listing part)

: 19

claims

: 5

abstract

: 1

drawings

: 4

Sub-total number of sheets :sequence listing part of description (*actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below*) :**Total number of sheets** : 34

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))**Type and number of carriers** (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (*additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column*):This international application is **accompanied by** the following item(s) (*mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item*):

Number of items

1. ☒ fee calculation sheet :
2. ☐ original separate power of attorney :
3. ☐ original general power of attorney :
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:..... :
5. ☐ statement explaining lack of signature :
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):..... :
7. ☐ translation of international application into (language):..... :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) :
 - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :
 - (ii) ☐ (*only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column*) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :
 - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column :
10. ☐ other (*specify*)

Figure of the drawings which should accompany the abstract: 2**Language of filing of the international application:** French**Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE***Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).*

DIDIER, Mireille

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /EP	
6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 31 OCT 2001

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B05B3428 DoG/DGR	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02079	Date du dépôt international (jour/mois/année) 19/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 19/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB B01L3/00		
Déposant BIO MERIEUX et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 5 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 15/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 26.10.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Tiercet, M N° de téléphone +49 89 2399 8977 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02079

I. Bas du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-19 version initiale

Revendications, N°:

1-28 reçue(s) avec télécopie du 22/10/2001

Dessins, feuilles:

1/4-4/4 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02079

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n^{os} :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-28
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-28
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-28
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

Ad V:

Le document WO-A-9533846 comme état de la technique le plus proche décrit un dispositif d'analyse comprenant une biopuce et un contenant qui délimitent un compartiment réactionnel; la fixation de la biopuce se fait par collage ou scellage en utilisant une partie de la face active de la biopuce. A l'encontre de cet enseignement la revendication 1 prescrit comme caractéristique nouvelle que seul contact entre contenant et biopuce est par le moyen de fixation entre contenant et bande transversale de la biopuce. La nouvelle caractéristique évite la diminution de la face active disponible de la biopuce et l'affectation de la détection optique par le moyen de fixation. Aucun des documents cités dans le rapport de recherche ne mentionne ce problème spécifique ou saurait rendre évidente la solution. La revendication 1 définit donc une alternative non-évidente et remplit les conditions de l'Article 33(2) et 33(3) PCT. La même argumentation est valable pour la revendication indépendante 2, qui prescrit que la biopuce est fixée par sa bande transversale seulement à un encadrement d'une fenêtre de contenant et pour la revendication indépendante de procédé 24, qui se réfère aux revendications 1 et 2. La possibilité d'application industrielle est évidente (Article 33(4) PCT).

Ad VII:

L'erreur typographique dans la revendication 1, ligne 20 est à corriger.

REVENDECATIONS

1. Dispositif (1) d'analyse d'au moins un analyte, comprenant, d'une
5 part une biopuce (2) comprenant un support (9), par exemple polyédrique,
comportant une face active (3) comprenant une surface active (31), sur laquelle
sont distribués et attachés une multiplicité de ligands (4) mis en jeu pour
l'analyse, au moins une face opposée (6) à la face active (3), et une bande
transversale (7) périphérique reliant les faces actives (3) et opposée (6),
10 comportant par exemple plusieurs chants (71, 74), et d'autre part un contenant
(8), ainsi qu'un moyen de fixation (5) disposé de part et d'autre de la face active
(3) de la biopuce (2), et reliant, d'un côté la bande transversale (7) de la
biopuce, pratiquement à l'exclusion de toute autre partie, face ou surface de
ladite biopuce (2), et de l'autre côté le contenant (8), en découvrant
15 pratiquement la totalité de la zone périphérique (32) de la face active (3) de la
biopuce (2), le contenant (8) et la biopuce (2) délimitant un compartiment (10)
réactionnel, caractérisé en ce que la biopuce (2) est en contact avec le
contenant (8) uniquement par le moyen de fixation (5), disposé entre, d'un
côté la bande transversale (7) de la biopuce, et de l'autre côté le contenant (8);
20 cf. Figure 2 par exemple.

2. Dispositif (1) d'analyse d'au moins un analyte, comprenant, d'une
part une biopuce (2) comprenant un support (9), par exemple polyédrique,
comportant une face active (3) comprenant une surface active (31), sur laquelle
sont distribués et attachés une multiplicité de ligands (4) mis en jeu pour
25 l'analyse, au moins une face opposée (6) à la face active (3), et une bande
transversale (7) périphérique reliant les faces actives (3) et opposée (6),
comportant par exemple plusieurs chants (71, 74), et d'autre part un contenant
(8) possédant une fenêtre (81), au travers de laquelle ladite biopuce est fixée
par un moyen de fixation (5) disposé de part et d'autre de la face active (3) de
30 la biopuce (2), le contenant (8) et la biopuce (2) délimitant un compartiment
(10) réactionnel, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) de la biopuce
(2) relie, d'un côté la bande transversale (7) de la biopuce, pratiquement à
l'exclusion de toute autre partie, dont face ou surface de ladite biopuce, et en
découvrant pratiquement la totalité de la zone périphérique (32) de la face
35 active (3) de ladite biopuce, et de l'autre côté l'encadrement de la fenêtre (81)
du contenant (8).

3. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'encadrement de la fenêtre (81) présente une tranche parallèle à la bande transversale (7) de la biopuce.

5

4. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le moyen de fixation découvre complètement la face active (3).

10 5. Dispositif d'analyse, selon la revendication 4, caractérisé en ce que la surface active (31) se confond avec la surface de la face active (3).

6. Dispositif d'analyse selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) est un adhésif.

15

7. Dispositif d'analyse selon la revendication 2, caractérisé en ce que le contenant (8) possède une fenêtre (81) ayant un profil transversal sensiblement identique à celui du support (9) de la biopuce (2).

20 8. Dispositif d'analyse selon la revendication 2, caractérisé en ce que la fenêtre (81) du contenant (8) est munie d'un moyen permettant le stockage d'un surplus d'adhésif sans débordement sur la zone périphérique (32) de la biopuce (2).

25 9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le moyen de stockage d'un surplus adhésif est constitué par une forme biseautée (14) au niveau de la fenêtre (81) du contenant.

30 10. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que l'interstice entre la bordure de la fenêtre (81) et la bande transversale (7) de la biopuce est compris entre 2 mm et 0,05 mm, avantageusement entre 0,5 mm et 0,05 mm et préférentiellement entre 0,2 mm et 0,1 mm.

35 11. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le moyen de fixation s'étend selon la totalité de la bande transversale (7) de la biopuce.

12. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) relie deux zones opposées de la bande transversale (7), au contenant (8).

5

13. Dispositif d'analyse, selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'adhésif comprend un composant polymérisable par rayonnement ultraviolet.

10

14. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le support (9) de la biopuce (2) est un parallélépipède dont les faces active (3) et opposée (6) sont chacune rectangulaires ou carrées.

15

15. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que le compartiment réactionnel (10) est agencé pour mettre en contact un milieu liquide, soumis à l'analyse, et la surface active (31) de la biopuce.

20

16. Dispositif d'analyse, selon la revendication 15, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) assure l'étanchéité du compartiment réactionnel (10) par rapport à l'extérieur.

25

17. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la surface active (31) de la biopuce a une surface inférieure à 100 mm², avantageusement inférieure à 65 mm² et préférentiellement inférieure à 30 mm².

30

18. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que la surface active (31) de la biopuce représente au moins 75 % de la surface de la face active (3).

35

19. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que les ligands sont des acides nucléiques.

20. Dispositif d'analyse, selon la revendication 8, caractérisé en ce que le moyen de stockage d'un surplus d'adhésif est constitué par une concavité présente sur tout ou partie du pourtour de la fenêtre (81) du contenant (8), telle qu'une rainure ou un canal.

5

21. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) comprend des moyens flexibles (12) au niveau de la fenêtre (81) du contenant (8), et exercent une pression sur la bande transversale (7) de la biopuce (2) pour faciliter le positionnement et/ou le maintien en position de ladite biopuce.

10

22. Dispositif d'analyse, selon la revendication 21, caractérisé en ce que les moyens flexibles (12) sont constituées de deux parties solidaires entre elles, à savoir une partie intermédiaire inclinée par rapport à la face opposée (6) de la biopuce, et une partie terminale sensiblement perpendiculaire à ladite face opposée, ladite partie terminale exerçant une pression sur la bande transversale (7) de la biopuce.

15

23. Dispositif d'analyse, selon la revendication 21, caractérisé en ce que les moyens flexibles (12) comprennent des griffes de section sensiblement triangulaire.

20

24. Procédé de fixation d'une biopuce à un contenant pour réaliser un dispositif d'analyse selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, caractérisé en ce que l'on maintient la biopuce (2) en regard du contenant (8), que l'on répartit un joint d'adhésif liquide entre la bande transversale (7) de la biopuce et le contenant (8), et que l'on polymérise l'adhésif (5) par rayonnement ultraviolet.

25

25. Procédé de fixation, selon la revendication 24, caractérisé en ce que l'on positionne la biopuce (2) par rapport au contenant (8), pour mettre en regard la bande transversale (7) de la biopuce et l'encadrement de la fenêtre (81) du contenant (8).

30

26. Procédé de fixation, selon la revendication 25, caractérisé en ce que le maintien de la biopuce (2) et/ou du contenant (8) sur le ou les moyens de positionnement est assuré par l'application d'une dépression.

5 27. Procédé de fixation, selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, caractérisé en ce qu'un rayonnement ultraviolet est appliqué au niveau du joint d'adhésif sur au moins une des faces du dispositif d'analyse.

10 28. Procédé de fixation, selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisé en ce que l'on positionne un cache entre la biopuce et le rayonnement ultraviolet pour protéger les ligands dans la surface active (31).

10/019946

JC13 Rec'd PCT/PTO 07 JAN 2002

PATENT APPLICATION

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

Thomas GUERITAULT, Maxime ODIET, Attn: PCT Branch
Jean-Claude PRELAZ

Application No. New U.S. National Stage of PCT/FR00/02079

Filed: January 7, 2002

Docket No.: 111701

For: ANALYSING DEVICE WITH BIOCHIP

**TRANSLATION OF THE ANNEXES TO THE
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

Director of the U.S. Patent and Trademark Office
Washington, D.C. 20231

Sir:

Attached hereto is a translation of the annexes to the International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/409). The attached translated material replaces the claims.

Respectfully submitted,



William P. Berridge
Registration No. 30,024

Thomas J. Pardini
Registration No. 30,411

WPB:TJP/mlb

Date: January 7, 2002

OLIFF & BERRIDGE, PLC
P.O. Box 19928
Alexandria, Virginia 22320
Telephone: (703) 836-6400

DEPOSIT ACCOUNT USE AUTHORIZATION Please grant any extension necessary for entry; Charge any fee due to our Deposit Account No. 15-0461

CLAIMS

1. A device (1) for analyzing at least one analyte, comprising a container (8) and a biochip (2) which, together, delimit at least one compartment (10), attached to the container via an attachment means (5), said biochip comprising a support (9), for example a polyhedral support, comprising an active face (3) comprising an active surface (31), onto which are distributed and attached a plurality of ligands (4) used for the analysis, at least one face (6) opposite the active face (3), and a transverse peripheral strip (7) connecting the active (3) and opposite (6) faces, comprising, for example, several sides (71 to 74), characterized in that the means for attaching (5) the biochip (2) to the container (8) connects, on one side, the transverse strip (7) of the biochip, virtually excluding any other part, face or surface of said biochip and, on the other side, the container (8), this being on both sides of the active face (3) of the biochip (2), and the attachment means (5) completely exposes the peripheral zone (32) of the active face (3) of the biochip (2).
2. The analytical device as claimed in claim 1, characterized in that the attachment means completely exposes the active face (3).
3. The analytical device as claimed in claim 1, characterized in that the active surface (31) merges with the surface of the active face (3).
4. The analytical device as claimed in claim 1, characterized in that the active surface (31) comprises a peripheral zone (32) free of ligands (4), characterized in that the attachment means (5) virtually completely exposes the active surface (31).
5. The analytical device as claimed in claim 4, characterized in that the attachment means (5)

completely exposes the peripheral zone (32) of the active face (3).

6. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 5, characterized in that the attachment
5 means (5) is an adhesive.

7. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 6, characterized in that the container (8)
has a window (81) with a transverse profile substantially identical to that of the support (9) of
10 the biochip (2), and through which said biochip is attached by the attachment means (5).

8. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 7, characterized in that the window (81) of the container (8) is equipped with a means which allows
15 a surplus of adhesive to be stored without it overflowing onto the peripheral zone (32) of the biochip (2).

9. The device as claimed in claim 8, characterized in that the means for storing a surplus of adhesive
20 consists of a beveled shape (14) at the level of the window (81) of the container.

10. The analytical device as claimed in any one of claims 7 to 9, characterized in that the interstice between the border of the window (81) and the
25 transverse strip (7) of the biochip is between 2 mm and 0.05 mm, advantageously between 0.5 mm and 0.05 mm, and preferentially between 0.2 mm and 0.1 mm.

11. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the attachment
30 means extends along the entire transverse strip (7) of the biochip.

12. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 11, characterized in that the attachment
35 means (5) connects two zones opposite the transverse strip (7), to the container (8).

13. The analytical device as claimed in claim 6, characterized in that the adhesive comprises a component which can be cured by ultraviolet radiation.

14. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 13, characterized in that the support (9) is a parallelepiped, the active (3) and opposite (6) faces of which are each rectangular or square.

5 15. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 14, characterized in that the container (8) comprises a reaction compartment (10) in order to bring a liquid medium, subjected to the analysis, and the active surface (31) of the biochip into contact.

10 16. The analytical device as claimed in claim 15, characterized in that the attachment means (5) ensures that the reaction compartment (10) is leaktight with respect to the outside.

15 17. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 16, characterized in that the active surface (31) of the biochip has a surface area of less than 100 mm^2 , advantageously less than 65 mm^2 , and preferentially less than 30 mm^2 .

20 18. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 16, characterized in that the active surface (31) represents at least 75% of the surface area of the active face (3).

25 19. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 18, characterized in that the ligands are nucleic acids.

30 20. The analytical device as claimed in claim 8, characterized in that the means for storing a surplus of adhesive consists of a concavity present on all or part of the surround of the window (81) of the container (8), such as a groove or a channel.

35 21. The analytical device as claimed in any one of claims 1 to 20, characterized in that the attachment means (5) comprises means which are flexible (12) at the level of the window (81) of the container (8), and exert a pressure on the transverse strip (7) of the biochip (2) so as to facilitate the positioning and/or the maintaining in position of said biochip.

22. The analytical device as claimed in claim 21, characterized in that the flexible means (12) consist

of two interdependent components, namely an intermediate component inclined relative to the opposite face (6) of the biochip, and an end component substantially perpendicular to said opposite face, said
5 end component exerting a pressure on the transverse strip (7) of the biochip.

23. The analytical device as claimed in claim 21, characterized in that the flexible means (12) comprise claws, the cross section of which is substantially
10 triangular.

24. A process for attaching a biochip to a container, for producing an analytical device as claimed in any one of claims 6 to 23, characterized in that the biochip (2) is maintained opposite the
15 container (8), in that a liquid adhesive seal is distributed between the transverse strip (7) of the biochip and the container (8), and in that the adhesive (5) is cured by ultraviolet radiation.

25. The attachment process as claimed in claim 24, characterized in that the biochip (2) is positioned
20 relative to the container (8) so as to place the transverse strip (7) of the biochip opposite the frame of the window (81) of the container (8).

26. The attachment process as claimed in claim 25, characterized in that the biochip (2) and/or the
25 container (8) is (are) maintained on the positioning means by applying a vacuum.

27. The attachment process as claimed in any one of claims 24 to 26, characterized in that ultraviolet
30 radiation is applied to the adhesive seal on at least one of the faces of the analytical device.

28. The attachment process as claimed in any one of claims 24 to 27, characterized in that a mask is
35 positioned between the biochip and the ultraviolet radiation in order to protect the ligands in the active surface (31).

10/019946

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

APR 30 2002

PCT

TECH CENTER 1600/2900

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

6

Applicant's or agent's file reference B05B3428 DoG/DGR	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02079	International filing date (day/month/year) 19 July 2000 (19.07.00)	Priority date (day/month/year) 19 July 1999 (19.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01L 3/00		
Applicant BIO MERIEUX		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

RECEIVED
APR 26 2002
TC 1700

Date of submission of the demand 15 January 2001 (15.01.01)	Date of completion of this report 26 October 2001 (26.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02079

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-19 . as originally filed
 pages _____ . filed with the demand
 pages _____ . filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ . as originally filed
 pages _____ . as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____ . filed with the demand
 pages 1-28 . filed with the letter of 22 October 2001 (22.10.2001)
- ☒ the drawings:
 pages 1/4-4/4 . as originally filed
 pages _____ . filed with the demand
 pages _____ . filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____ . as originally filed
 pages _____ . filed with the demand
 pages _____ . filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02079**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document WO-A-9533846 is the closest prior art and describes an analysis device including a biochip and a container which define a reaction compartment. The biochip is attached by means of bonding or sealing using a portion of the active surface of the biochip. In light of this teaching, Claim 1 proposes the following as a novel feature: the only contact between the container and the biochip is via the attachment means between the container and the transverse strip of the biochip. Said novel feature prevents the available area of the active surface of the biochip from being reduced and the optical detection from being affected by the attachment means. None of the documents cited in the search report mentions this particular problem or renders the solution obvious. It follows that Claim 1 defines a non-obvious alternative and fulfils the requirements of PCT Article 33(2) and 33(3). The same arguments apply to independent Claim 2, which discloses that the biochip is attached by means of the transverse strip thereof only to a frame of the container window, and likewise to independent method Claim 24, which refers to Claims 1 and 2. The industrial applicability is obvious (PCT Article 33(4)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02079

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The typographical error in Claim 1, line 20 should be corrected.